

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3409372 A1**

⑤① Int. Cl. 4:
A61 K 37/12
A 61 L 27/00

②① Aktenzeichen: P 34 09 372.9
②② Anmeldetag: 14. 3. 84
②③ Offenlegungstag: 19. 9. 85

DE 3409372 A1

⑦① Anmelder:
Dr. Ruhland Nachf. GmbH, 8425 Neustadt, DE

⑦④ Vertreter:
Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing.
Dr.rer.nat.; Lehn, W., Dipl.-Ing.; Fücksle, K.,
Dipl.-Ing.; Hansen, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Brauns, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Görg, K.,
Dipl.-Ing.; Kohlmann, K., Dipl.-Ing., Pat.-Anw.; Nette,
A., Rechtsanw., 8000 München

⑦② Erfinder:
Antrag auf Nichtnennung

Behördeneigentlich

⑤④ Material zum Vitalisieren von Implantatoberflächen

Material zum Vitalisieren von Implantatoberflächen auf Basis von resorbierbaren Biopolymeren, welches in Kombination

- (1) (a) Kollagen und/oder Fibrinogen oder
 - (b) Kollagen und/oder Fibrinogen mit einem oder mehreren der nachfolgenden Biopolymeren: Gelatine, Oxycellulose, SH-Gruppen-modifiziertes Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierte Gelatine, SH-Gruppen-modifiziertes Kollagen und SH-Gruppen-modifizierte Oxycellulose,
 - (2) einen Arzneimittelwirkstoff in Retardform,
 - (3) allogene und xenogene Knochentransplantate und gegebenenfalls
 - (4) Calciumphosphat und/oder Apatit
- enthält. Beschrieben wird auch ein Material zum Vitalisieren von Gefäß- oder Trachealprothesen, welches die vorgenannten Komponenten (1) und (2) enthält.

DE 3409372 A1

DR. RUHLAND NACHF. GMBH, STADTPLATZ 7,
8425 NEUSTADT/DONAU

Material zum Vitalisieren von Implantatoberflächen

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Material zum Vitalisieren von Implantatoberflächen auf Basis von resorbierbaren Biopolymeren, dadurch gekennzeichnet, dass es in Kombination enthält

5

- (1) (a) Kollagen und/oder Fibrinogen oder
(b) Kollagen und/oder Fibrinogen mit einem oder mehreren der nachfolgenden Biopolymeren:
Gelatine, Oxycellulose, SH-Gruppen-modifiziertes Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierte
10 Gelatine, SH-Gruppen-modifiziertes Kollagen
und SH-Gruppen-modifizierte Oxycellulose,

- (2) einen Arzneimittelwirkstoff in Retardform,

15

(3) allogene und xenogene Knochentransplantate
und gegebenenfalls

(4) Calciumphosphat und/oder Apatit.

5

2. Material zum Vitalisieren von Gefäss- oder Trachealprothesen auf Basis von resorbierbaren Biopolymeren, dadurch gekennzeichnet, dass es in Kombination enthält

10

- (1) (a) Kollagen und/oder Fibrinogen oder
- (b) Kollagen und/oder Fibrinogen mit einem oder mehreren der nachfolgenden Biopolymeren:
Gelatine, Oxycellulose, SH-Gruppen-modifiziertes Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierte Gelatine, SH-Gruppen-modifiziertes Kollagen und SH-Gruppen-modifizierte Oxycellulose

15

(2) einen Arzneimittelwirkstoff in Retardform.

20

3. Material gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es in Form einer Hülse, eines geschlossenen Schlauches, als Schwamm oder in Blattform vorliegt.

25

4. Material gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es in Form einer Lösung bzw. Suspension vorliegt, die auf die Implantatoberfläche aufgesprüht werden kann.

30

5. Material gemäss Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass der in Retardform vorliegende Arzneimittelwirkstoff Gentamycin ist.

14.10.84

3409372

- 3 -

6. Material gemäss Anspruch 4, dadurch g e -
k e n n z e i c h n e t , dass das Antibiotikum
retardisiertes Gentamycin ist.

5 7. Material gemäss Anspruch 6, dadurch g e -
k e n n z e i c h n e t , dass das Gentamycin mit
Heparin oder Heparinoiden, die als Fraktionen mit
geringer oder fehlender antikoagulatorischer Wirkung
vorliegen, retardisiert ist.

10

15

20

25

30

14-00000

3409372

- 4 -

DR. RUHLAND NACHF. GMBH, STADTPLATZ 7,
8425 NEUSTADT/DONAU

Material zum Vitalisieren von Implantatoberflächen

- Bei der Endoprothetik werden die Implantate meistens durch sogenannte Knochenzemente fixiert. Knochenzemente, z.B. solche auf Basis von Acrylaten, haben den Nachteil, dass durch die in der Polymerisationsphase auftretende Wärme lokale Knochennekrosen entstehen können und ausserdem in der Umgebung des Acrylatklebstoffes die Knochenregeneration verhindert oder zumindest gestört wird.
- 10 Bekannt ist auch das Einbringen von Endoprothesen ohne Knochenzement. Hierbei wird durch geeignet ausgebildete Oberflächen die Haftung und Fixierung der Endoprothese im Knochen gewährleistet. Ein Nachteil bei den zementlosen Implantaten besteht in der starken Blutung während und nach der Operation. Diese Blutungen können
- 15

durch die Knochenzemente in erheblichem Masse unterbunden werden, weil durch die klebenden Bestandteile der formschliessenden Knochenzemente die Blutstillung eingeleitet wurde. Fällt diese blutstillende Wirkung
5 fort, so sind die Blutverluste während und nach der Operation sehr hoch.

Neben den intra- und postoperativen Problemen bei den zementfreien Endoprothesen ist es wesentlich, dass
10 eine Vitalisierung an der Implantatoberfläche erfolgt, um durch eine Beschleunigung der Knochenheilung eine gute Fixierung des Implantatmaterials mit den Knochen zu erzielen. Darüber hinaus ist es auch wesentlich, dass intra- und postoperativ eine ausreichende Infek-
15 tionsprophylaxe und Infektionstherapie vorliegt. Dies wird derzeit durch Antibiotikazusatz im Knochenzement erreicht.

Auch bei Gefäss- oder Trachealprothesen besteht das
20 Bedürfnis, dass intra- und postoperativ eine blutstillende Wirkung und eine ausreichende Infektionsprophylaxe und Infektionstherapie vorliegt.

Es ist bekannt, bioresorbierbare Materialien, wie Kollagen, in den menschlichen Körper einzuführen, um damit Knochen- oder Gewebedefekte auszufüllen. Bekannt
25 ist auch die blutstillende Wirkung solcher Implantate. Aus der DE-OS 30 37 513 A-1 ist eine kollagene Wundauflage bekannt, bei der Kollagen in Kombination mit
30 einem resorbierbaren Biopolymer, wie Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierter Gelatine und/oder SH-Gruppen-modifiziertem Kollagen oder SH-Gruppen-modifizier-

ter Oxycellulose vorliegt. Bekannt ist auch, dass solche Kollagenwundauflagen einen Arzneimittelwirkstoff, z.B. ein Antibiotikum, enthalten können.

5 Aufgabe der Erfindung ist es, für Endoprothesen ein Material zur Verfügung zu stellen, welches die folgenden Eigenschaften aufweist:

10 (a) das Material soll die Haftung zwischen der Implantatoberfläche, d.h. der Oberfläche der Endoprothese, und dem Knochen verbessern;

(b) es soll intra- und postoperativ blutstillend wirken;

15 (c) es soll resorbierbar sein und die Knochenbildung anregen;

20 (d) es soll einer lokalen Knocheninfektion im Implantatlager vorbeugen und/oder eine bestehende Osteomyelitis sanieren.

25 Bei Gefäss- und Endoprothesen soll aufgabengemäss ein Material zur Verfügung gestellt werden, welches folgende Eigenschaften aufweist:

(a) das Material soll die Haftung zwischen der Implantatoberfläche und dem umgebenden Gewebe verbessern;

30 (b) es soll intra- und postoperativ blutstillend wirken;

(c) es soll resorbierbar sein; und

(d) es soll einer lokalen Infektion im Operationsgebiet vorbeugen.

5

Ausgehend von den bekannten gewebeverklebbaren kollagenen Wundauflagen wurde nun gefunden, dass diese Aufgabe hervorragend durch ein Material gelöst werden kann, welches in Kombination enthält:

10

- (1) (a) Kollagen und/oder Fibrinogen oder
(b) Kollagen und/oder Fibrinogen mit einem oder mehreren der nachfolgenden Biopolymeren:
Gelatine, Oxycellulose, SH-Gruppen-modifiziertes Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierte Gelatine, SH-Gruppen-modifiziertes Kollagen und SH-Gruppen-modifizierte Oxycellulose,

15

- (2) einen Arzneimittelwirkstoff in Retardform.

20

Ein Material, enthaltend in Kombination die Komponenten (1) und (2) ist zum Umhüllen von Gefäß- oder Trachealprothesen geeignet. Für Endoprothesen sind zusätzlich zu den Komponenten (1) und (2) noch enthalten

25

- (3) allogene und xenogene Knochentransplantate sowie gegebenenfalls

- (4) Calciumphosphat und/oder Apatit.

30

Bei der Verwendung von Endoprothesen kann das Material in Form einer Hülse oder eines geschlossenen Schlauches oder eines Rohres, das über den in den Knochen

5 einzuführenden Teil der Endoprothese gezogen wird,
oder bereits am Implantat als Fertigprodukt haftend
vorliegen. Ebenso kann es bei seiner Anwendung aber
zuerst in die zur Aufnahme des Implantats vorgesehene
Knochenöffnung eingeführt werden und wirkt dann nach
dem Einführen des Implantats als eine Art Dübel. Das
Material kann in Blattform, die um die Oberfläche des
Implantats gelegt wird, vorliegen oder auch in
Schwammform. Es kann als Beschichtung auf der Implan-
tatoberfläche aufgebracht sein.

Die wesentlichen Komponenten des erfindungsgemässen
Materials sind:

- 15 (1) (a) Kollagen und/oder Fibrinogen oder
(b) Kollagen und/oder Fibrinogen mit einem oder
mehreren der nachfolgenden Biopolymeren:
Gelatine, Oxycellulose, SH-Gruppen-modifi-
ziertes Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierte
20 Gelatine, SH-Gruppen-modifiziertes Kollagen
und SH-Gruppen-modifizierte Oxycellulose.

Die Einführung von SH-Gruppen in Kollagen, Gelatine
oder regenerierte Oxycellulose kann in an sich bekann-
ter Weise erfolgen. Beispielsweise kann man gemäss der
25 Vorschrift von Benesch & Benesch in "Proceedings of
the National Academy of Science of the USA, Washing-
ton", Bd. 44, 1958, S. 848 bis 853 arbeiten.

30 Bei dieser Arbeitsweise wird eine SH-Gruppe nicht di-
rekt, sondern über einen "Spacer" an die Peptidkette
oder an die Kohlenhydratkette gebunden. Auf diese Wei-
se entsteht das im Rahmen der Erfindung als
"SH-Gruppen-modifiziert" bezeichnete Biopolymer.

Die Einführung von SH-Gruppen in Kollagen kann aber auch dadurch erfolgen, dass man eine SH-Gruppen-modifizierte Gelatine, oder eine entsprechend modifizierte regenerierte Oxycellulose auf Kollagen aufbringt oder
5 mittels eines Gradientenmischers einmischt.

Besonders vorteilhaft ist die Kombination von Kollagen mit Fibrinogen. Dabei kann das Fibrinogen aus einer Cohn-Fraktion (aus Zitratplasma gewonnenes Fibrinogen)
10 stammen; eine solche Fraktion enthält ausserdem auch die für die Blutgerinnung wichtigen Faktoren V und VIII.

Weiterhin enthält das Material einen Wirkstoff in Retardform (2) und zwar vorzugsweise einen Wirkstoff für die Infektionsprophylaxe und -behandlung. Hierfür sind die bekannten Antibiotika, z.B. Gentamycin, geeignet. Um eine optimale lokale Antibiotikatherapie durchzuführen, soll das Antibiotikum entsprechend der
20 jeweils bekannten Tageshöchstosis von der Retardformulierung freigegeben werden, um dadurch von Anfang an einen hohen Wirkspiegel zu erreichen. Bioresorbierbare Retardformen der Wirkstoffe sind beispielsweise solche, die einen Wirkstoff an regenerierter Oxycellulose
25 gebunden enthalten, oder Komplexverbindungen aus Aminoglykosiden bzw. anderen basischen Antibiotika mit gewebeverträglichen sulfatierten Polysacchariden, wie Heparin oder Heparinoide von Fraktionen mit geringer bzw. fehlender antikoagulatorischer Wirkung.

30 Die allogenen und xenogenen Knochentransplantate (3) liegen in zerkleinerter Form vor.

Für Endoprothesen sind schliesslich noch knochenbildende Stoffe, wie Calciumphosphat und/oder Apatit (4) vorteilhaft anwendbar.

- 5 Das erfindungsgemäss verwendete Kollagen kann wie folgt hergestellt werden:

10 Von allen Pigmentschichten und Muskelresten befreite frische Rindersehnen wurden homogenisiert und eine Menge, die 100 g Trockengewicht entspricht, in 3 l 0,05 m Citratpuffer (pH 3,7) 24 Stunden lang extrahiert und anschliessend gegen 1 % Essigsäure 12 Stunden lang dialysiert.

- 15 Das in 3 l 1 %-iger Essigsäure suspendierte Gewebe wird 48 Stunden bei 15°C unter ständigem Rühren mit Pepsin im Verhältnis Kollagen : Pepsin = 50 : 1 inkubiert.

- 20 Der Ansatz wird mit 1 %-iger Essigsäure auf 5 Liter verdünnt und durch Zentrifugation von den ungelösten Sehnenfragmenten befreit.

- 25 Die viskose Kollagenlösung wird gegen alkalisiertes Leitungswasser (pH 8,0) dialysiert und dann scharf zentrifugiert. Der Rückstand wird erneut in 5 Liter 1 %-iger Essigsäure gelöst und dialysiert. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis das Gewichtsverhältnis Stickstoff : Hydroxyprolin < 3 ist.

30

$$(\text{Verhältnis N/Hyp} = \frac{\text{mg N}}{\text{mg } \frac{1}{4}\text{Hyp}})$$

gemäss J. Mol. Bio. 44, 1969, Seite 161).

Nach dem letzten Dialysieren wird mittels 0,05 %-iger Essigsäure eine 1,5 %-ige Kollagenlösung hergestellt, die für die nachfolgenden Versuche Verwendung findet.

- 5 In diese Lösung werden nun die Komponenten (2) (Arzneimittelwirkstoff in Retardform), sowie gegebenenfalls (3) (allogene und xenogene Knochentransplantate) und (4) (Calciumphosphat und/oder Apatit) gegeben.
- 10 Aus der die Komponenten (1), (2) und gegebenenfalls (3) und (4) enthaltenden Lösung wird nun in an sich bekannter Weise ein Kollagenschwamm durch Gefrier-trocknung hergestellt.
- 15 Der so erhaltene Kollagenschwamm kann zu einer Faszie verdichtet werden und ist zum Umhüllen von Implantat-oberflächen geeignet. Er kann auch in an sich bekannter Weise zu einem Schlauch oder Rohr extrudiert werden und kann dann über die Oberfläche des Implantats
- 20 gezogen werden.

- Schliesslich ist es auch möglich, zunächst nur den reinen Kollagenschwamm herzustellen und dann das re-sorbierbare Biopolymere sowie gegebenenfalls die Kom-
25 ponenten (3) und (4) auf die Oberfläche des Schwamms aufzusprühen oder aufzustreuen und dort mechanisch zu binden, z.B. durch Verpressen.

- Bei der Herstellung des erfindungsgemässen Materials
30 kann man von vornherein aseptisch arbeiten. Ebenso ist es möglich, das Material, nachdem es in fertiger Form vorliegt, in üblicher Weise, z.B. mittels Ethylenoxid

oder durch Bestrahlung zu sterilisieren, soweit die biologischen Materialien und Arzneistoffe sterilisierbar sind.

- 5 Kollagen in Kombination mit Fibrinogen kann auch in folgender Weise hergestellt werden:

10 Es werden zunächst 100 ml einer 0,5 bis 1 %-igen Kollagenlösung in eine Metallform von 10 x 10 cm gegeben, nach üblicher Technik gefriergetrocknet und der resultierende Schwamm wird dann sterilisiert. Unter aseptischen Bedingungen wird nun dieser sterilisierte Kollagenschwamm mit einer Fibrinogenlösung besprüht, wobei pro Quadratzentimeter Kollagenoberfläche 0,5 bis 10 mg
15 Fibrinogen aufgetragen werden.

Anschliessend oder auch zusammen mit dem Aufsprühen der Fibrinogenlösung können die Arzneimitteln Wirkstoffe in Retardform und die allogen und xenogenen Knochen-
20 transplantate sowie Calciumphosphat zugegeben werden.

Die Komponenten (1) bis (4) können in den erfindungsgemässen Materialien in wechselnden, den jeweiligen Erfordernissen angepassten Anteilen vorliegen. So besteht beispielsweise ein Material zum Umhüllen von
25 Gefäss- oder Trachealprothesen aus 20 bis 60 % Kollagen, 20 bis 40 % Gentamycin in Retardform (wobei die Prozentsätze auf den Gentamycinwirkstoff bezogen sind) und 5 bis 60 % Fibrinogen. Ein geeignetes Material
30 enthält z.B. 80 % Kollagen, 28 % Gentamycinwirkstoff (retardisiert) und 54 % Fibrinogen.

Für die Verwendung in Endoprothesen enthält ein geeignetes Material beispielsweise 1 bis 20 % Kollagen, 0,5 bis 8 % Gentamycin, 2 bis 20 % Fibrinogen, 10 bis 70 % Spongiosa und 5 bis 40 % Apatit, wobei ein spezielles
5 Material die vorgenannten Komponenten in Mengen von 2, 4, 8, 52 und 34 % enthält.

Ein weiteres für Endoprothesen geeignetes Material enthält 5 bis 30 % Fibrinogen, 10 bis 70 % Spongiosa,
10 5 bis 30 % Apatit und 1 bis 8 % Gentamycin und im speziellen Fall die vorgenannten Komponenten in Mengen von 10, 65, 20 und 5 %.

Dabei sind die Prozentsätze alle auf das Gewicht bezogen und zwar bezogen auf Trockensubstanz, bei der
15 Spongiosa jedoch auf den Zustand bezogen, in welchem die Spongiosa vorliegt.

20

25

30